

BREVET D'INVENTION

P.V. n° 999.102

N° 1.434.172

Classification internationale : C 07 c // A 61 k

Procédé de préparation de nouvelles œstrones substituées.

Société dite : CIBA SOCIÉTÉ ANONYME résidant en Suisse.

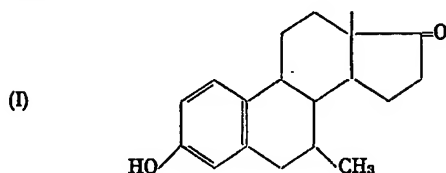
Demandé le 18 décembre 1964, à 10^h 31^m, à Paris.

Délivré par arrêté du 28 février 1966.

(Bulletin officiel de la Propriété industrielle, n° 15 de 1966.)

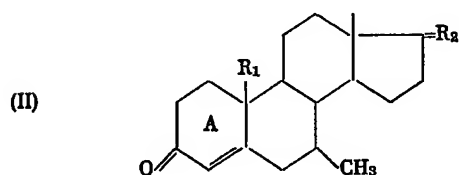
(3 demandes déposées en Suisse au nom de la demanderesse : un brevet le 24 décembre 1963, sous le n° 15.945/63; deux brevets additionnels les 27 mai 1964, sous le n° 6.914/64, et 3 décembre 1964, sous le n° 15.654/64.)

La présente invention est relative à un procédé de préparation de la 7 α -méthyl-œstrone de formule :



et de son éther 3-méthyle. Ces composés possèdent une haute activité œstrogène. C'est ainsi que lorsqu'elle est administrée par voie sous-cutanée au rat femelle castré, la 7 α -méthyl-œstrone montre, dans le test d'Allen-Doisy (kératinisation du vagin), un effet œstrogène trois fois supérieur à celui de l'œstrone et, dans le test de Bülbring-Burn (croissance utérine), un effet œstrogène deux fois supérieur à celui de l'œstrone. Lorsqu'on administre la 7 α -méthyl-œstrone par voie orale au rat femelle castré, à l'aide d'une sonde stomacale, on peut déceler, dans le test d'Allen-Doisy, une intensité de l'effet œstrogène trois fois plus élevée que dans le cas de l'œstrone. Les nouveaux composés peuvent par suite être utilisés comme œstrogènes hautement actifs.

Les nouveaux composés peuvent être préparés suivant des méthodes connues en elles-mêmes, en particulier par aromatisation de l'anneau A dans un composé de formule :



dans laquelle R₁ représente de l'hydrogène, un

groupe hydroxy libre ou estérifié ou un groupe méthyle ou hydroxyméthyle, et R₂ représente un groupe oxo ou un reste transformable en un tel groupe, par exemple un reste oxygéné, par exemple un groupe hydroxy libre ou fonctionnellement modifié, conjointement avec un atome d'hydrogène, ou un groupe oxo fonctionnellement modifié, et dans laquelle également une autre double liaison peut être présente en position 1,2, et éventuellement par transformation du substituant en position 17 en un groupe oxo libre et/ou par transformation du groupe 3-hydroxy en un groupe 3-méthoxy. C'est ainsi qu'on peut, par exemple, par pyrolyse, aromatiser dans l'anneau A un $\Delta^{1,4,3}$ -oxo-7 α -méthyl-androstadiène non substitué en position 19 et répondant à la formule (II) ci-dessus. On chauffe à cet effet la substance de départ indiquée à une température de 200 à 600 °C, par exemple, en la présence ou en l'absence d'un solvant ou d'un diluant tel que, par exemple, une huile minérale ou un hydrocarbure cyclique comme le 9,10-dihydrophénanthrène. Une autre méthode pour l'aromatisation consiste à traiter le $\Delta^{1,4,3}$ -oxo-7 α -méthyl-androstadiène indiqué, qui est non-substitué en position 19, par du lithium et du biphenyle en présence de diphénylméthane suivant la méthode décrite dans la publication intitulée « Journal of the American Chemical Society », 86, 742 (1964). Comme solvant, on utilise de préférence le tétrahydrofuranne.

Lorsque l'aromatisation a eu lieu, on transforme éventuellement un groupe oxygéné en position 17, d'une manière connue en soi, en groupe oxo libre, et/ou transforme, si on le désire, le groupe 3-hydroxy en un groupe 3-méthoxy.

Les nouveaux composés peuvent aussi être obtenus par pyrolyse d'un $\Delta^{4,3}$ -oxo-7 α -méthyl-10-acyloxy-19-nor-androstène de la formule (II) ci-dessus et, si c'est nécessaire, par transformation en un

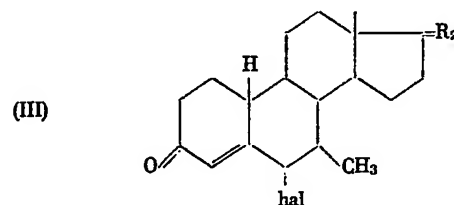
groupe oxo libre de substituant en position 17, et/ou par transformation du groupe 3-hydroxy en groupe méthoxy. Dans ces substances de départ, le groupe acyloxy est en particulier celui d'un acide carboxylique, par exemple d'un acide carboxylique aliphatique ou aromatique inférieur, par exemple celui de l'acide acétique, de l'acide trifluoracétique ou de l'acide benzoïque. L'élimination, conforme au procédé, du groupe acyloxy en position 10 a lieu par chauffage de la substance de départ, avantageusement à des températures supérieures à 80 °C, de préférence sous vide, ou par un bref chauffage dans un solvant ou dans un diluant à point d'ébullition élevé, en particulier dans un hydrocarbure ou dans un éther, par exemple dans le toluène, le xylène, la tétraline, la décaline, le dioxanne, l'anisole ou l'éther diméthylque du diéthylène-glycol.

On peut également obtenir les nouveaux composés en traitant par des acides ou des bases un $\Delta^{1,4,3}$ -oxo-7 α -méthyl-19-hydroxy-androstadiène de la formule (II) ci-dessus, et en transformant éventuellement en un groupe oxo libre le substituant en position 17, et/ou en transformant éventuellement le groupe 3-hydroxy en groupe méthoxy. Comme acides, on utilise avantageusement des acides minéraux comme l'acide chlorhydrique, l'acide sulfurique ou l'acide chlorosulfonique, ou des acides carboxyliques comme les acides formique, acétique ou propionique, et comme bases, par exemple des hydroxydes de métaux alcalins tels que l'hydroxyde de sodium ou l'hydroxyde de potassium ou des bases azotées comme la pyridine ou le diméthylformamide. Pour autant que les acides ou les agents basiques indiqués ne dissolvent pas les substances de départ, on effectue avantageusement la réaction dans un solvant, par exemple dans un hydrocarbure, dans un alcool, dans un éther ou dans une cétone, par exemple dans le benzène, le xylène, l'éthanol, le dioxanne ou l'acétone.

En partant de composés de la formule (II) ci-dessus, dans laquelle R_1 représente un atome d'hydrogène, on peut préparer la 7 α -méthyl-œstrone en les traitant par des agents exerçant un effet déshydrogénant, de préférence par ceux qui, dans les 10-méthyl-stéroïdes, introduisent des doubles liaisons en position 1,2, ou à la fois en position 1,2 et en position 4,5. Comme tels, on citera des quinones, en particulier la 2,3-dichloro-5,6-dicyanobenzoquinone, ou le chloranile, ou l'acide sélénieux et ses dérivés, tels que le dioxyde de sélénium ou l'oxyde de dibenzoyloxy-sélénium. On effectue cette déshydrogénation d'une manière usuelle, par exemple dans un solvant, avantageusement dans un éther ou dans un alcool, par exemple dans l'éther diéthylique, le dioxanne, le tétrahydrofuranne, l'éthanol ou le tertio-butanol, et avantageusement à température élevée. Les composés de départ indiqués peuvent cependant aussi être traités par des

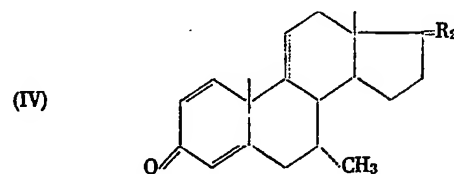
micro-organismes introduisant une double liaison dans la position 1,2 d'un stéroïde, par exemple avec du *Corynebacterium simplex*, du *Didymella lycopersici*, du *Bacillus subtilis* ou du *Septomyxa affinis*. Si c'est nécessaire, on transforme ensuite en un groupe oxo libre le substituant en position 17 et/ou transforme le groupe 3-hydroxy en groupe méthoxy.

Un autre procédé de préparation des nouveaux composés de la présente invention consiste à faire agir des acides sur un Δ^4 -3-oxo-6 β -halogéno-7 α -méthyl-19-nor-androstène qui est oxygéné en position 17 et répond à la formule :



dans laquelle R_2 possède la signification indiquée ci-dessus et « hal » représente un halogène, en particulier du brome, puis à transformer éventuellement en un groupe oxo libre le substituant en position 17 et/ou à transformer le groupe 3-hydroxy en groupe 3-méthoxy. On utilise avec avantage des acides forts, opportunément des acides minéraux, par exemple ceux indiqués ci-dessus. La réaction conforme au procédé peut être effectuée dans l'un des solvants mentionnés ci-dessus. On obtient des résultats particulièrement favorables lorsqu'on effectue la réaction avec de l'acide chlorhydrique dans de l'acétone.

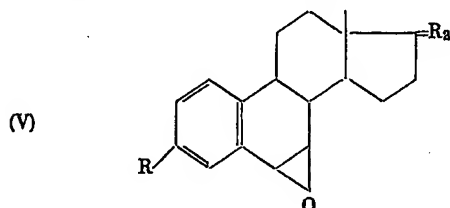
On peut en outre préparer les nouveaux composés à partir d'un $\Delta^{1,4,9(11)}$ -3-oxo-7 α -méthyl-androstatriène de formule :



dans laquelle R_2 possède la signification donnée ci-dessus, par traitement avec du zinc et hydrogénation du $\Delta^{1,3,5(10)9(11)}$ -3-hydroxy-7 α -méthyl-œstratétraène formé et par transformation éventuelle du substituant R_2 en groupe oxo libre et/ou par transformation du groupe 3-hydroxy en groupe 3-méthoxy. L'hydrogénation peut aussi avoir lieu après les transformations indiquées en dernier lieu. Le traitement par le zinc a lieu avantageusement dans de la pyridine aqueuse, par exemple dans un mélange de pyridine et d'eau (9 : 1), ou dans un alcool ou dans un glycol comme l'éthanol ou l'éthylène-

glycol. Pour l'hydrogénation, on utilise avantageusement de l'hydrogène activé catalytiquement ou de l'hydrogène naissant, par exemple de l'hydrogène et des catalyseurs au palladium, ou avec du sodium ou du potassium dans de l'ammoniac liquide.

Finalement, on peut aussi préparer les nouveaux composés conformément au nouveau procédé suivant qui permet une introduction stéréospécifique du groupe 7 α -méthyle. Ce procédé consiste à faire réagir le 6,7 β -époxyde d'un $\Delta^{1,3,5(10)}$ -œstratriène dioxygéné en 3,17 et répondant à la formule :



dans laquelle R représente un groupe hydroxy libre ou fonctionnellement modifié, par exemple estérifié ou étherifié, et R₂ possède la signification donnée ci-dessus, sur un composé métallique méthylié, par exemple sur un halogénure de méthyl-magnésium, en particulier sur le bromure ou l'iodure de méthyl-magnésium, ou sur du lithium-méthyle, à éliminer le groupe hydroxy dans le 6-hydroxy-7 α -méthyl-composé obtenu, si on le désire après estérification dudit groupe, puis, si on le désire, à transformer d'une manière connue en soi en un groupe oxo libre le groupe en position 17 et/ou à transformer un groupe 3-hydroxy libre en groupe méthoxy, ou à transformer un groupe hydroxy fonctionnellement modifié en un groupe hydroxy libre et éventuellement en groupe méthoxy. La réaction sur l'halogénure de méthyl-magnésium conforme au procédé est avantageusement effectuée dans un éther comme l'éther diéthylique, le tétrahydrofurane ou le dioxanne, ou dans un hydrocarbure aromatique comme le benzène. L'élimination par hydrogénolyse du groupe hydroxy dans le 6-hydroxy-7 α -méthyl-composé a lieu avantageusement avec de l'hydrogène activé catalytiquement ou avec de l'hydrogène naissant. Le groupe 6-hydroxy peut également être estérifié, par exemple avec un dérivé réactif fonctionnel d'un acide carboxylique ou sulfonique, par exemple l'un de ceux indiqués au début, puis être ensuite éliminé par hydrogénolyse, par exemple avec du nickel Raney.

Un groupe hydroxy fonctionnellement modifié en position 3 ou 17 dans les substances de départ indiquées ci-dessus est, par exemple, un groupe hydroxy estérifié avec un acide carboxylique ou sulfonique organique, en particulier avec un tel acide comportant au plus 20 atomes de carbone, par exemple les acides formique, acétique, propio-

nique, butyrique, valériannique, caproïque, triméthylacétique, undécylénique, cyclopropyl-carboxylique, cyclopentyl-carboxylique, cyclohexylacétique, phénylacétique, phénylpropionique, phénoxy-acétique, acétylacétique, diéthylamino-acétique, glycolique, bis-glycolique, aspartique, benzoïque, o-sulfo-benzoïque, furanne-2-carboxylique ou nicotique, ou les acides méthane-, éthane-, benzène- ou toluène-sulfoniques, ou un groupe hydroxy étherifié avec un alcool aliphatique inférieur tel que l'alcool méthylique ou l'alcool éthylique, avec un alcool araliphatique comme l'alcool benzylique, ou avec un alcool hétérocyclique comme le tétrahydropyranol; un groupe oxo fonctionnellement modifié est, par exemple, un groupe oxo cétalisé, un groupe oxime ou un groupe hydrazone.

La transformation en groupe oxo libre d'un substituant oxygéné en position 17 a lieu, dans tous les procédés ci-dessus, d'une manière connue en soi. C'est ainsi qu'on peut éliminer un groupe hydroxy estérifié ou étherifié, par exemple par hydrolyse ou par hydrogénolyse, et qu'un groupe hydroxy libre peut être déshydrogéné en groupe oxo par oxydation, si on le désire après transformation fonctionnelle préalable, par exemple après estérification ou étherification, du groupe 3-hydroxy. Comme agent d'oxydation, convient comme connu, par exemple l'acide chromique, ou bien on utilise la méthode suivant Oppenauer avec un alcoolate d'aluminium en présence d'une cétone en solution benzénique. Un groupe oxo cétalisé peut, par exemple, être mis en liberté par hydrolyse acide. De même, un groupe hydroxy fonctionnellement modifié, par exemple estérifié ou étherifié, se trouvant dans la position 3 des 7 α -méthyl-œstrones obtenues, peut être transformé en groupe hydroxy libre d'une manière connue en soi. L'étherification du groupe 3-hydroxy de la 7 α -méthyl-œstrone peut également être effectué d'une manière connue en soi, par exemple par traitement avec un halogénure de méthyle ou du sulfate de diméthyle, ou également avec du diazométhane.

Les substances de départ sont en grande partie connues. Les nouvelles substances de départ peuvent être préparées suivant des méthodes connues en elles-mêmes. C'est ainsi, par exemple, que les Δ^4 -3-oxo-7 α -méthyl-composés de la série de l'androstane et du 19-nor-androstane des formules (II), (III) et (IV) ci-dessus peuvent être préparés à partir des Δ^4 -6,3-oxo-androstadiènes ou des Δ^4 -6,3-oxo-19-nor-androstadiènes correspondants non substitués en position 7, par traitement avec de l'iodure de méthyl-magnésium en présence de chlorure de cuivre-(I) ou d'acétate de cuivre-(II), et par hydrolyse subséquente. Les produits obtenus peuvent être déshydrogénés en position 1,2 à l'aide de dioxyde de sélénium ou de quinones, en particulier à l'aide de 2,3-dichloro-5,6-dicyano-benzoquinone,

dans des alcools comme le butanol tertiaire ou le pentanol tertiaire, ou à l'aide d'enzymes de champignons de la famille du *Fusarium*, du *Didymella*, du *Corynebacterium* ou du *Bacillus subtilis* ou *sphaericus*, et être hydroxylés en position 19, éventuellement avant ou après la déshydrogénation avec des enzymes de champignons de la famille du *Corticium* ou du *Pericularia*. Les Δ^4 -3-oxo-7 α -méthyl-10-acyloxy-19-nor-androstènes peuvent être préparés en faisant réagir des Δ^4 -3-oxo-7 α -méthyl-19-hydroxy-androstènes sur des tétra-acylates de plomb, en particulier sur le tétracétate de plomb, dans des solvants apolaires comme le benzène ou le cyclohexane. Les Δ^4 -3-oxo-6 β -halogéno-7 α -méthyl-19-nor-androstènes peuvent être obtenus à partir des éthers 3-énoliques des Δ^4 -3-oxo-7 α -méthyl-19-nor-androstènes indiqués, par réaction sur des amides ou des imides d'acides N-halogéno-carboxyliques, comme le N-bromacétamide ou le N-bromo-succinimide.

Les 6,7 β -époxydes de formule (V) qui sont mis en œuvre dans le nouveau procédé peuvent être préparés à partir des $\Delta^{1,3,5(10),8}$ -œstra-tétraènes correspondants, par réaction sur des amides ou des imides d'acides N-halogéno-carboxyliques, par exemple ceux indiqués ci-dessus, et par traitement par des alcalis des 6,7-halohydrines obtenues, avantageusement avec de l'hydroxyde de potassium dans du dioxanne aqueux. Les groupes oxo éventuellement présents dans les substances de départ peuvent, si on le désire, être cétaisés d'une manière connue, par exemple avec des alcanols inférieurs ou des glycols, comme le méthanol ou l'éthylène-glycol.

L'invention concerne également, à titre de produits industriels nouveaux, les composés obtenus par la mise en œuvre du procédé défini ci-dessus; ces produits ne sont toutefois pas protégés par le présent brevet pour leurs emplois en thérapeutique.

L'invention est décrite plus en détail dans les exemples non limitatifs qui suivent, dans lesquels les températures sont indiquées en degrés centigrades.

Exemple 1. — Tout en ajoutant 10 g de 2,3-dichloro-5,6-dicyano-benzoquinone, on fait bouillir pendant quatorze heures, au réfrigérant à reflux, une solution de 5,00 g de Δ^4 -3-oxo-7 α -méthyl-17 β -acétoxy-19-nor-androstène dans 250 cm³ de dioxanne, puis évapore sous vide le mélange réactionnel refroidi, après l'avoir filtré. On dissout dans du benzène le résidu de l'évaporation et filtre la solution obtenue à travers 250 g de gel de silice anhydre. Avec un mélange de benzène et d'acétate d'éthyle (9 : 1), on élue au total, à l'état pur, 1,70 g de 17-acétate amorphe du 7 α -méthyl-œstradiol.

On dissout le composé amorphe ainsi obtenu dans un mélange de 4 cm³ de dihydropyrane et

de 4 cm³ de tétrahydrofuranne, puis laisse la solution reposer pendant quinze minutes à l'abri de l'humidité, après y avoir ajouté 0,1 cm³ d'oxy-chlorure de phosphore. On verse ensuite la solution réactionnelle dans 100 g d'eau glacée et 35 cm³ d'une solution saturée de bicarbonate de sodium, puis extrait le mélange à l'éther. On lave la couche organique avec de l'eau jusqu'à neutralité, la sèche et l'évapore sous le vide de la trompe à eau. On dissout ensuite dans du chlorure de méthylène l'huile incolore obtenue (2,10 g) et filtre à travers une quantité pondérale trentuple d'oxyde d'aluminium (activité I). Le $\Delta^{1,3,5(10),8}$ -3-tétrahydropyranyloxy-7 α -méthyl-17 β -acétoxy-œstratriène obtenu (1,76 g) présente entre autres, dans le spectre infrarouge, des bandes à 5,78, 6,23, 6,71, 8,20, 9,00, 9,74, 9,85 et 10,40 μ . On le soumet à la saponification sans le purifier. A cet effet, on le dissout dans 100 cm³ de méthanol, ajoute une solution de 2,94 g de carbonate de potassium dans 10 cm³ d'eau et fait bouillir le mélange agité au reflux pendant quinze heures. On refroidit ensuite le mélange réactionnel, le verse, tout en agitant fortement, dans 350 cm³ d'eau, sépare par essorage le produit brut cristallin qui a précipité, le lave à l'eau, le reprend dans de l'éther, extrait la solution à une reprise avec de l'eau, la sèche et l'évapore sous le vide de la trompe à eau en y ajoutant 3 à 5 gouttes de pyridine. On dissout dans 15 cm³ d'acétone le $\Delta^{1,3,5(10),8}$ -3-tétrahydropyranyloxy-7 α -méthyl-17 β -hydroxy-œstratriène (1,52 g) cristallin qui se forme à l'état brut, refroidit la solution à 0 °C, y ajoute, tout en agitant et en refroidissant, 1,3 cm³ d'une solution octanormale d'acide chromique dans l'acide sulfurique dilué et, au bout d'une minute environ, 3 g d'acétate de sodium. On dilue ensuite le mélange réactionnel avec de l'eau et de l'éther, sépare la couche aqueuse et extrait ensuite à l'éther. On lave la solution organique avec une solution glacée de bicarbonate de sodium et avec de l'eau jusqu'à neutralité, la sèche et l'évapore sous le vide de la trompe à eau. Après recristallisation dans un mélange de chlorure de méthylène et d'éther et après chromatographie des liqueurs-mères, le produit brut obtenu fournit, à l'état pur, au total 1,10 g d'éther 3-tétrahydropyranylique de la 7 α -méthyl-œstrone fondant à 157-159 °C (dans le spectre infra-rouge, on observe entre autres des bandes à 5,78, 6,24, 6,72, 8,36, 8,93, 9,35, 9,66 et 10,34 μ).

Tout en agitant, on chauffe ensuite pendant quinze minutes à 60 °C une suspension de 385 mg du composé obtenu dans 12 cm³ d'acide acétique à 70 %. La substance se dissout et peu de temps après le produit formé commence à précipiter. On verse le mélange sur de la glace et extrait avec un mélange d'éther et de chlorure de méthylène (4 : 1). Après avoir lavé la couche organique avec

une solution glacée de bicarbonate de sodium et avec une solution saturée de chlorure de sodium, on la sèche et l'évapore sous le vide de la trompe à eau, ce qui fait qu'on obtient 293 mg de 7 α -méthyl-œstrone qui fond à 230-231 °C après recristallisation dans un mélange de chlorure de méthylène et de méthanol et présente un pouvoir rotatoire spécifique $[\alpha]_D^{20} = +147^\circ$ ($c = 1,0$).

Exemple 2. — A une solution de 250 mg de lithium dans un mélange de 4,6 g de biphenyle et de 25 cm³ de tétrahydrofurane, on ajoute 0,55 cm³ de diphenylméthane et 1 g de 3-oxo-7 α -méthyl-17-éthylœdionoxy- $\Delta^{1,4}$ -androstadiène, en rinçant ensuite avec 5 cm³ de tétrahydrofurane. Après avoir fait bouillir pendant deux heures, en agitant dans un courant d'azote, on refroidit avec un mélange de glace et de méthanol, puis ajoute 2,5 g de chlorure d'ammonium. La solution se décolore alors. Dix minutes plus tard, on ajoute 7,5 cm³ d'eau et du benzène. On lave alors une solution diluée de chlorure de sodium, extrait ensuite au benzène, sèche et évapore sous vide. On ajoute au résidu 30 cm³ d'acide acétique à 90 % et chauffe au cours de vingt-cinq minutes, de 60 à 80 °C, le ballon rempli d'azote. On évapore ensuite sous vide et répète cette opération à une reprise encore avec du benzène. On chromatographie le résidu sur 30 g d'oxyde d'aluminium (activité II). Avec du benzène, on élue la 7 α -méthyl-œstrone dont on obtient 350 mg après recristallisation dans un mélange de chlorure de méthylène et d'éther. Elle fond à 233-236 °C, n'accuse pas d'abaissement du point de fusion avec un produit de comparaison authentique et présente également un spectre infra-rouge identique.

Exemple 3. — A une suspension de 2,5 g de 7 α -méthyl-œstrone dans 12 cm³ de méthanol et 8,5 cm³ de chlorure de méthylène, suspension qui est refroidie à -10 °C, on ajoute en agitant, au cours de trente minutes, une solution de 1,50 g d'hydroxyde de sodium dans 3,0 cm³ d'eau. Pendant quatre-vingt-dix autres minutes, on ajoute goutte à goutte 3,60 cm³ de sulfate de diméthyle à la solution réactionnelle. On ajoute alors à nouveau au mélange une solution de 1,80 g d'hydroxyde de sodium dans 4 cm³ d'eau et ensuite, au cours de trente minutes, une quantité complémentaire de 3,0 cm³ de sulfate de diméthyle. On élimine ensuite le chlorure de méthylène présent par évaporation sous le vide de la trompe à eau, ajoute de l'eau au mélange réactionnel concentré, refroidit, sépare par filtration le produit qui a précipité, le lave à l'eau, le reprend ensuite dans un mélange d'éther et de chlorure de méthylène (4 : 1), lave la solution à l'eau jusqu'à neutralité, la sèche et l'évapore sous le vide de la trompe à eau. On obtient à l'état brut 2,5 g de l'éther 3-méthylque de la 7 α -méthyl-œstrone, qui fond à 151-152 °C. Par recristallisation

dans un mélange de chlorure de méthylène et de méthanol, on obtient un produit fondant à 161-162 °C et présentant entre autres, dans le spectre infra-rouge, des bandes à 5,74, 6,20, 6,29, 6,65, 8,10, 8,30, 9,30 et 9,48 μ . Le composé présente un pouvoir rotatoire spécifique $[\alpha]_D^{16} = +144^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,477$ %).

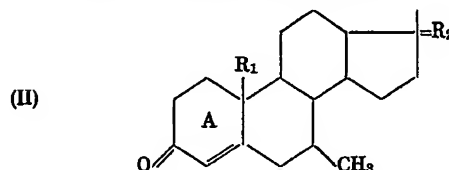
RÉSUMÉ

L'invention concerne notamment :

I. Un procédé de préparation d'œstrones substituées, caractérisé par le fait qu'on prépare d'une manière connue en soi la 7 α -méthyl-œstrone ou son éther 3-méthylque.

Le présent procédé peut encore être caractérisé par les points suivants :

1° Dans un composé de formule :



dans laquelle R₁ représente de l'hydrogène, un groupe hydroxy libre ou estérifié ou un groupe méthyle ou hydroxy-méthyle, et R₂ représente un groupe oxo ou un reste transformable en un tel groupe, et dans laquelle également une autre double liaison peut être présente en position 1,2, on aromatise l'anneau A et transforme éventuellement le substituant en position 17 en un groupe oxo libre et/ou transforme le groupe 3-hydroxy en un groupe 3-méthoxy;

2° On aromatise dans l'anneau A, par pyrolyse, un $\Delta^{1,4}$ -3-oxo-7 α -méthyl-androstadiène non substitué en position 19;

3° On chauffe les substances de départ à 200-600 °C en la présence ou en l'absence d'un solvant ou d'un diluant;

4° On traite les substances de départ d'une manière connue en soi par du lithium et du biphenyle, en présence de diphenylméthane;

5° On effectue dans du tétrahydrofurane le traitement indiqué sous 4°;

6° On pyrolyse un Δ^4 -3-oxo-7 α -méthyl-10-acyloxy-19-nor-androstène répondant à la formule (II);

7° On effectue la pyrolyse en chauffant les substances de départ à des températures supérieures à 80 °C;

8° On chauffe brièvement les substances de départ dans un solvant ou diluant à point d'ébullition élevé;

9° On traite par des acides ou des bases un $\Delta^{1,4}$ -3-oxo-7 α -méthyl-19-hydroxy-androstadiène de la formule (II);

10° On traite les substances de départ par un acide minéral;

11° On traite les substances de départ par un acide sulfonique;

12° On traite les substances de départ par un acide carboxylique;

13° On traite les substances de départ par un hydroxyde de métal alcalin;

14° On traite les substances de départ par une base azotée;

15° On traite par des agents exerçant un effet déshydrogénant des composés de la formule (II), dans laquelle R_1 représente un atome d'hydrogène;

16° On utilise, comme agents déshydrogénants, ceux introduisant des doubles liaisons en position 1,2 ou à la fois en position 1,2 et en position 4,5 dans des 10-méthyl-stéroïdes;

17° On utilise une quinone comme agent déshydrogénant;

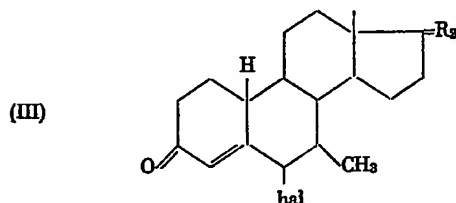
18° On utilise, comme agent déshydrogénant, le chloranile ou la 2,3-dichloro-5,6-dicyano-benzoquinone;

19° On utilise, comme agent déshydrogénant, du dioxyde de sélénium dans un alcool aliphatique tertiaire;

20° On utilise, comme agents déshydrogénants, des micro-organismes exerçant un effet de déshydrogénation;

21° On utilise, comme micro-organismes, le *Corynebacterium simplex*, le *Bacillus subtilis*, le *Didymella lycopersici* ou le *Septomyxa affinis*;

22° On fait agir des acides sur un composé de formule :

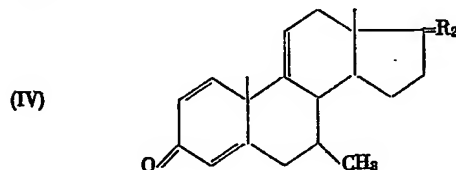


dans laquelle R_2 représente un groupe oxo ou un reste transformable en un tel groupe, et « hal » représente un halogène, puis transforme éventuellement en un groupe oxo le substituant en position 17 et/ou transforme le groupe 3-hydroxy en un groupe 3-méthoxy;

23° On procède comme indiqué sous 22°, en utilisant un acide fort;

24° On procède comme indiqué sous 23°, en utilisant de l'acide chlorhydrique dans de l'acétone;

25° On traite par du zinc un composé de formule :



dans laquelle R_2 représente un groupe oxo ou un reste transformable en un tel groupe, et hydrogène le $\Delta^{1,3,5(10)9(11)}$ - 3 - hydroxy - 7 α - méthyl - α -estratétrène formé, puis transforme éventuellement le substituant en position 17 en un groupe oxo libre et/ou transforme le groupe 3-hydroxy en un groupe 3-méthoxy;

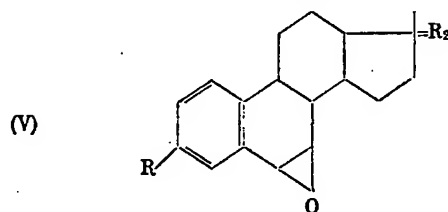
26° On procède comme indiqué sous 25°, le traitement par le zinc étant effectué dans de la pyridine aqueuse;

27° On procède comme indiqué sous 25°, l'hydrogénation étant effectuée à l'aide d'hydrogène activé catalytiquement ou à l'aide d'hydrogène naissant;

28° On procède comme indiqué sous 25°, en utilisant comme catalyseur un catalyseur au palladium;

29° On procède comme indiqué sous 25°, en effectuant l'hydrogénation à l'aide de sodium dans de l'ammoniac liquide;

30° On fait réagir sur un composé métallique méthylé un composé de formule :



dans laquelle R représente un groupe hydroxy libre ou fonctionnellement modifié et R_2 représente un groupe oxo libre ou un reste transformable en un tel groupe, élimine le groupe hydroxy dans le 6-hydroxy-7 α -méthyl-composé obtenu, si on le désire après estérification dudit groupe, puis transforme éventuellement le substituant en position 17 en un groupe oxo libre et/ou transforme le groupe 3-hydroxy en un groupe 3-méthoxy;

31° On procède comme indiqué sous 30°, en utilisant comme composé métallique méthylé un halogénure de méthyl-magnésium;

32° On procède comme indiqué sous 30°, en utilisant du lithium-méthyle comme composé métallique méthylé;

33° On procède comme indiqué sous 30°, l'élimination hydrogénolytique du groupe hydroxy dans le 6-hydroxy-7 α -méthyl-composé étant effectuée avec de l'hydrogène activé catalytiquement ou avec de l'hydrogène naissant;

34° On procède comme indiqué sous 30°, en estérifiant le groupe 6-hydroxy avec un acide sulfonique ou carboxylique et en l'éliminant ensuite avec du nickel Raney;

35° On utilise, comme substances de départ, des composés des formules (II) à (V), dans lesquelles R_2 représente un reste oxygéné transformable en un groupe oxo;

36° On utilise, comme substances de départ, des composés des formules (II) à (V), dans lesquelles R_2 représente un groupe hydroxy libre ou fonctionnellement modifié, ou un groupe oxo libre ou fonctionnellement modifié;

37° On utilise, comme substances de départ, des composés des formules (II) à (V), dans lesquelles R_2 représente un groupe hydroxy estérifié ou éthérifié;

38° On utilise, comme substances de départ, des composés des formules (II) à (V), dans lesquelles R_2 représente un groupe oxo cétilisé;

39° On transforme suivant des méthodes connues en elles-mêmes un groupe hydroxy estérifié ou éthérifié en position 17 en un groupe hydroxy libre et transforme ce dernier, également suivant des méthodes connues en elles-mêmes, le cas échéant après éthérification d'un groupe 3-hydroxy libre, en un groupe oxo;

40° On transforme le groupe 17-hydroxy en groupe oxo à l'aide de composés du chrome hexavalent, le cas échéant après éthérification d'un groupe 3-hydroxy libre;

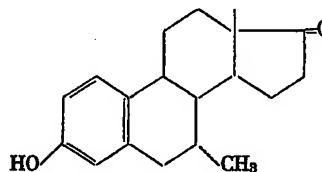
41° A l'aide d'agents acides, on scinde un groupe oxo cétilisé en position 17;

42° On transforme suivant des méthodes connues

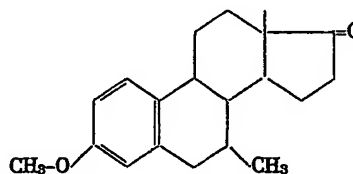
en elles-mêmes la 7 α -méthyl-œstrone en son éther 3-méthylé.

II. A titre de produits industriels nouveaux et pour leurs emplois autres qu'en thérapeutique :

43° La 7 α -méthyl-œstrone de formule :



44° L'éther 3-méthylé de la 7 α -méthyl-œstrone de formule :



Société dite : CIBA SOCIÉTÉ ANONYME

Par procuration :

H. GOUVERNAL